


[Pulse aquí para volver atrás](#)



La Biblioteca Cochrane Plus

2010 Número 1 ISSN 1745-9990

¡Nuevo!

 Enviar un comentario sobre esta revisión

 In preparación

 Versión para imprimir

VITAMINA C PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL TÉTANOS

Hemilä H, Koivula TT



Fecha de la modificación más reciente: 22 de enero de 2008
Fecha de la modificación significativa más reciente: 15 de enero de 2008

Esta revisión debería citarse como: Hemilä H, Koivula TT. Vitamina C para la prevención y el tratamiento del tétanos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

El tétanos es una infección grave que se puede prevenir mediante la vacunación. En los países en vías de desarrollo, la cobertura de la vacunación no siempre es alta y en los países desarrollados, todavía pueden ocurrir casos, en particular, en personas ancianas debido a su inmunoprotección reducida. Se estimó que hay aproximadamente un millón de casos de tétanos por año en todo el mundo. En estudios en animales, la vitamina C protegió contra diversas infecciones. En un estudio con ratas, la vitamina C protegió contra la toxina del tétanos.

Objetivos

Evaluar el efecto profiláctico y terapéutico de la vitamina C sobre el tétanos.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (*The Cochrane Library*, 2007, número 4), en MEDLINE (1950 hasta enero del 2008), en EMBASE (1980 hasta 2008, Semana 03), en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Heridas (Cochrane Wounds Group) (enero de 2008), en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de enfermedades infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group) (junio de 2007) y en listas de referencias de revisiones y de monografías relevantes.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados de la vitamina C como prevención o como un tratamiento del tétanos, ya sea controlado con placebo o no, en cualquier idioma, publicados o no publicados. Dos autores tomaron decisiones en forma independiente acerca de la inclusión.

Recopilación y análisis de datos

Ambos autores de la revisión, de forma independiente, extrajeron los datos de los informes de los ensayos.

Resultados principales

Sólo un ensayo fue elegible para la inclusión. Este ensayo aleatorio, controlado, no cegado del tratamiento incluyó a 117 pacientes con tétanos y se realizó en Bangladesh. Se administró vitamina C en una dosificación de 1 g/día por vía intravenosa junto con el tratamiento convencional. Durante el reclutamiento, los participantes se estratificaron en dos grupos etarios y los resultados se presentaron según la edad. En niños de 1 a 12 años (n = 62), el tratamiento con vitamina C se asoció con una reducción del 100% en la mortalidad por tétanos (intervalo de confianza del 95% de -100% a -94%). En pacientes de 13 a 30 años (n = 55), el tratamiento con vitamina C se asoció con una reducción del 45% en la mortalidad por tétanos.

(intervalo de confianza del 95% de -69% a -5%).

Conclusiones de los autores

Un ensayo único, no aleatorio, mal informado de la vitamina C como tratamiento del tétanos sugiere una considerable reducción de la mortalidad. Sin embargo, las inquietudes con respecto a la calidad del ensayo significan que se debe interpretar este resultado con cautela y que la vitamina C no puede recomendarse como tratamiento del tétanos sobre la base de estas pruebas. Se deben realizar ensayos nuevos para examinar el efecto de la vitamina C sobre el tratamiento del tétanos.

Esta revisión debería citarse como:

Hemilä H, Koivula TT Vitamina C para la prevención y el tratamiento del tétanos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Administración de vitamina C para la prevención y el tratamiento del tétanos.

El tétanos es una enfermedad causada por la toxina del tétanos, que es producida por la bacteria *Clostridium tetani*. Esta bacteria infecta habitualmente heridas penetrantes contaminadas por material extraño como el suelo. En países en vías de desarrollo, la falta de higiene después del parto puede causar tétanos en recién nacidos. Aunque la vacunación redujo extraordinariamente la carga del tétanos, todavía se observan aproximadamente un millón de casos por año en todo el mundo. Se halló un ensayo controlado que examinó si 1 g por día de vitamina C por vía intravenosa contribuiría con el tratamiento de pacientes con tétanos. La vitamina C se usó junto con los tratamientos estándar para el tétanos. La vitamina C por vía intravenosa redujo la mortalidad de niños de entre 1 y 12 años con tétanos en un 100% y la mortalidad de pacientes de 13 a 30 años se redujo en un 45%. El ensayo no se realizó adecuadamente y, por lo tanto, se requiere mucha cautela en la interpretación de los resultados. La vitamina C no puede recomendarse como un tratamiento del tétanos sobre la base de este estudio solo. Se necesita una investigación adicional de la función de la vitamina C en el tratamiento del tétanos.

ANTECEDENTES

El "tétanos" denota una enfermedad causada por la toxina del tétanos (tetanospasmina), una proteína que se produce por una bacteria anaeróbica, *el clostridium tetani*. Aunque la definición patológica del tétanos se basa en la bacteria específica y su toxina, el diagnóstico se realiza clínicamente. El cuadro clínico está dominado por espasmos musculares y por rigidez. A menudo el primer signo es la rigidez de los músculos de la mandíbula, seguida de la rigidez del cuello, dificultad al tragar y rigidez de los músculos abdominales. Otros síntomas incluyen temperatura elevada, presión arterial elevada y una frecuencia cardíaca episódicamente rápida. El tétanos puede provocar complicaciones como fracturas de la columna vertebral o de los huesos largos debido a contracciones y convulsiones. También, puede producir embolia pulmonar, escaras e infecciones nosocomiales debido a una hospitalización prolongada. El tratamiento actual del tétanos consiste, por ejemplo, en el desbridamiento quirúrgico de la herida y el tratamiento con antibióticos (metronidazol) para eliminar la fuente de infección, en la inmunoglobulina del tétanos para neutralizar la toxina circulante y en la benzodiazepina para la sedación y la relajación muscular ([Farrar 2000](#); [Cook 2001](#); [Bleck 2005](#); [Rhee 2005](#); [CDC 2008](#); [WHO 2008](#)).

Habitualmente, el tétanos es causado por el crecimiento bacteriano anaeróbico en una herida penetrante contaminada. La vacunación contra el tétanos redujo extraordinariamente la incidencia de la enfermedad en países desarrollados, pero ocurren casos poco frecuentes, en particular, en personas ancianas debido a la inmunoprotección reducida ([Gergen 1995](#)). No obstante, se estimó que ocurren aproximadamente un millón de casos de tétanos por año en todo el mundo ([Thwaites 2003](#)).

En los países en vías de desarrollo, el tétanos neonatal causa más de 200 000 muertes infantiles por año debido en gran parte a la falta de higiene umbilical después del parto. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), Somalia presentó la tasa más alta en 1999; con 16,5 muertes por tétanos neonatal por 1000 nacidos vivos ([WHO 2000](#)). La vacunación de las madres prevendría la mayoría de estos casos y la OMS organizó campañas para aumentar la cobertura de la vacunación en países en vías de desarrollo ([Vandelaer 2003](#); [Demicheli 2005](#); [WHO 2000](#); [WHO 2008](#)).

Aunque los mecanismos moleculares de la toxina del tétanos en la iniciación de la patogenia son bien

conocidos, los estadios posteriores de la cadena patológica se comprenden inadecuadamente. Hay pruebas que indican que los trastornos en el control autonómico con hiperactividad simpática (p.ej., hipertensión arterial, frecuencia cardíaca rápida) podrían desempeñar una función fundamental en la fisiopatología de los casos de tétanos grave ([Cook 2001](#); [CDC 2008](#)). Recientemente, [Thwaites 2006](#) informó los datos que apoyan la función posible de las catecolaminas (hormonas del estrés) en el tétanos. Las concentraciones de epinefrina y de norepinefrina fueron muy superiores en pacientes con tétanos que en otros pacientes gravemente enfermos y, entre los pacientes con tétanos, estas concentraciones fueron mayores en los que presentaron modalidades más graves de tétanos.

Existen pruebas que indican que es posible que la vitamina C influya en el ciclo de la infección por tétanos. La vitamina C está involucrada en la síntesis de la norepinefrina y las glándulas suprarrenales tienen la concentración más alta de esta vitamina en el cuerpo ([Levine 1985](#); [Diliberto 1991](#); [Rice 2000](#); [Patak 2004](#)). Además, diversas infecciones y toxinas bacterianas purificadas produjeron la disminución de la vitamina C de las glándulas suprarrenales ([Hemilä 2006](#) p 6-7). Algunos estudios experimentales revelaron que la vitamina C mejoró las funciones de los fagocitos y la proliferación de los linfocitos T y este hecho indica que cumple una función en el sistema inmunológico ([Hemilä 2006](#) p 5-6). En varios estudios en animales, la vitamina C demostró que aumenta la resistencia contra diversas infecciones y contra algunas toxinas bacterianas purificadas ([Hemilä 2006](#) p 7-9). En ensayos con seres humanos, la vitamina C redujo la duración y la gravedad del resfriado común y de la neumonía ([Hemilä 1999](#); [Douglas 2007](#); [Hemilä 2007](#)), y este hecho implica que los efectos del sistema inmunológico pueden tener importancia clínica bajo ciertas condiciones.

[Dey 1966](#) informó que cinco ratas que recibieron dos veces la dosis letal mínima de la toxina del tétanos murieron, mientras que 25 ratas que recibieron la vitamina C ya sea antes o después de la toxina vivieron ([Hemilä 2006](#) p 112). La vitamina C también redujo la mortalidad en ratones causada por las toxinas de varias especies de *Clostridium* ([Büller Souto 1939](#); [Hemilä 2006](#) p 115).

[Chakrabarti 1955](#) informó que los pacientes con tétanos presentaron niveles de vitamina C plasmática inferiores que las personas sanas y los pacientes con tétanos que murieron presentaron niveles inferiores que los que sobrevivieron. Además, los pacientes con tétanos presentaron niveles elevados de dehidroascorbato, que es la forma oxidada de la vitamina C. Dichos cambios en el metabolismo de la vitamina C proporcionan un fundamento para la prueba de la vitamina C en el tratamiento de los pacientes con tétanos.

En un primer informe de casos, [Klenner 1954](#) describió que la vitamina C pareció ser beneficiosa para un niño de seis años que no recibió vacunas y que contrajo el tétanos. Sin embargo, la vitamina C se utilizó además de la antitoxina tetánica, la penicilina, el extracto de la corteza suprarrenal y Tolserol (mefenesina, miorelajante). Aunque el niño se curó y recibió el alta hospitalaria en el decimoctavo día, la función de la vitamina C en el proceso de curación no puede inferirse del informe.

Aunque la vitamina C afecta al sistema inmunológico, puede ser importante sólo para determinadas afecciones. Por ejemplo, es posible que la variación en la ingesta de vitamina C no afecte al sistema inmunológico en la población occidental estándar debido a sus niveles de ingesta dietética relativamente altos, pero puede ser un factor limitante en las poblaciones con ingestas bajas. En el extremo, se informó que la prevalencia de escorbuto (deficiencia manifiesta de vitamina C) fue de hasta un 44% en los campamentos de refugiados en Somalia ([WHO 1999](#)).

Generalmente, la vitamina C se administra como comprimidos, pero también puede ser administrada por vía intravenosa. Un estudio farmacocinético reciente comparó la administración oral e intravenosa y halló niveles de plasma significativamente superiores cuando se administró la vitamina C por vía intravenosa comparada con la administración oral ([Padayatty 2004](#)). La dosis más alta utilizada en el estudio farmacocinético, 100 g de vitamina C por vía intravenosa administrada durante algunas horas, aumentó el punto máximo de concentración de plasma a 15 000 micromol/L, que es más de 100 veces el nivel de meseta alcanzado mediante la administración oral ([Levine 1996](#); [Padayatty 2004](#)).

La vitamina C es segura en dosis altas. Una dosis de aproximadamente de 10 mg/día previene el escorbuto pero, según las recomendaciones nutricionales de los EE.UU., el "nivel de ingestión máximo tolerable" es de 2 g/día para adultos ([IOM 2000](#)). La base para este límite superior es la aparición de diarrea, que es, sin embargo, un efecto adverso trivial que desaparece rápidamente con una reducción de la ingesta. Otros varios revisores también llegaron a la conclusión de que la vitamina C es segura en dosis que oscilan hasta varios gramos por día ([Rivers 1987](#); [Hathcock 2005](#); [Hemilä 2006](#) pp 62-63).

El tétanos es una infección grave que afecta a cientos de miles de personas anualmente y la vitamina C es un nutriente esencial seguro y de bajo costo. La posibilidad de que la vitamina C puede ejercer influencia en el tétanos merece, por lo tanto, una consideración sistemática.

Se pueden encontrar enlaces a las publicaciones citadas en esta revisión, las cuales se encuentran disponibles

como versiones de textos completos en: www.ltdk.helsinki.fi/users/hemila/CT/.

OBJETIVOS

Determinar los efectos de la administración de suplementos de vitamina C para:

- (1) la prevención de la aparición del tétanos en personas vacunadas y no vacunadas; y
- (2) el tratamiento de los pacientes con un diagnóstico de tétanos.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos clínicos controlados, tanto aleatorios como no aleatorios. La revisión incluye estudios con y sin control de placebo debido a que, en primer lugar, es improbable que el conocimiento de la administración o de la no administración de la vitamina C influya en una infección grave como el tétanos y, en segundo lugar, un metanálisis reciente de los ensayos que compararon un grupo con placebo versus un grupo sin tratamiento no halló pruebas del efecto de un placebo sobre los resultados binarios; el placebo presentó un efecto sobre el dolor medido como una medida de resultado continua ([Hrobjartsson 2001](#); [Hrobjartsson 2005](#)).

Tipos de participantes

Se incluyeron estudios que reclutaron a personas de cualquier edad y sexo, ya sea vacunadas o no vacunadas (prevención) o que presentaron la afección del tétanos diagnosticada (tratamiento). En esta revisión, se incluyeron casos de tétanos neonatal, así como casos de tétanos que ocurrieron después del período neonatal.

Tipos de intervención

Los estudios en los que el tratamiento con vitamina C fue la única diferencia sistemática entre los brazos del tratamiento reunieron los requisitos para la inclusión. Se incluyeron estudios que compararon las medidas de resultados después de la administración de la vitamina C (ácido ascórbico o sus sales u otros derivados; por vía oral o por vía intravenosa) sin la administración de una dosis de vitamina C o con la administración de una dosis inferior. No se aplicaron restricciones en la dosificación y la frecuencia de la administración de vitamina C y se consideraron los ensayos de tratamientos que utilizaron una dosis única y los ensayos en los que se administró vitamina C con otros tratamientos sólo si las cointervenciones no presentaban diferencias entre los brazos de tratamiento. Se consideró que los “ensayos de prevención” eran los ensayos en los que se administró vitamina C regular a las personas que no presentaban tétanos mientras que los “ensayos de tratamiento” eran ensayos en los que se administró vitamina C después del diagnóstico de tétanos.

Tipos de medidas de resultado

Ensayos de prevención:

La medida de resultado primaria fue la incidencia de tétanos. Las medidas de resultado secundarias fueron la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria, la gravedad de los síntomas y las complicaciones.

Ensayos de tratamiento:

Las medidas de resultado primarias fueron mortalidad y duración de la estancia hospitalaria. Las medidas de resultado secundarias fueron las medidas de la gravedad y de la aparición de complicaciones como fracturas e infecciones nosocomiales.

Se aplicó cualquier definición de tétanos utilizada por los revisores originales del estudio.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: estrategia de búsqueda [Cochrane Wounds Group](#)

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos:

Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), The Cochrane Library 2007, número 4);

Ovid MEDLINE (1950 hasta enero 2008);

EMBASE (1980 hasta 2008, semana 3);

Registro Especializado del Grupo Cochrane de Heridas (Cochrane Wounds Group) (enero de 2008);

Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group (junio de 2007).

Se utilizó la siguiente combinación de términos MeSH y de texto libre en Ovid MEDLINE:

1 exp Tetanus/

2 exp Tetanus Toxin/
 3 exp Tetanus Toxoid/
 4 tetanus.mp.
 5 or/1-4
 6 exp Ascorbic Acid/
 7 ascorb\$.mp.
 8 vitamin\$ adj5 C.mp.
 9 or/6-8
 10 5 and 9

Cuando fue necesario, se adaptaron estos términos para permitir variaciones en la indexación entre las bases de datos. No se aplicó ninguna restricción de idioma.

Anteriormente, [Briggs 1984](#) realizó búsquedas extensivas en la bibliografía y publicó una bibliografía que contenía más de 400 referencias a artículos relacionados con la vitamina C y las infecciones, que se comprobaron. También se realizaron búsquedas en las listas de referencias de todas las demás revisiones relevantes y de los estudios potencialmente elegibles identificados en la búsqueda.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

El primer revisor realizó búsquedas en la bibliografía y ambos revisores de forma independiente evaluaron los títulos y los resúmenes para identificar los artículos potencialmente pertinentes. Se obtuvieron versiones completas de todos los artículos potencialmente elegibles, que se examinaron de forma independiente. Ambos revisores extrajeron de forma independiente los datos pertinentes de los artículos seleccionados. Se registraron las siguientes características de la calidad de los ensayos en formularios de extracción de datos como "sí", "no", "incierto": la asignación aleatoria, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes, el cegamiento del investigador, el cegamiento del evaluador de los resultados, el análisis de los datos cegados y el análisis por intención de tratar (intention to treat analysis). También se registraron las mediciones iniciales y el porcentaje de las tasas de abandonos durante el seguimiento. Para una discusión de estos ítems de la calidad, ver [Higgins 2006](#) capítulo 6.

No se estimaron puntuaciones de la calidad para los ensayos seleccionados porque las "puntuaciones de la calidad son en el mejor de los casos inútiles y en el peor de los casos engañosas" ([Greenland 1994](#)). El Manual Cochrane para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones afirma que "los revisores deberían evitar el uso de las 'puntuaciones de la calidad' y la dependencia excesiva de las evaluaciones detalladas de la calidad. Su uso no está sustentado por la evidencia empírica, puede ser lento y es potencialmente engañoso" ([Higgins 2006](#)). Además, aunque las deficiencias en el diseño y la realización de los ensayos pueden provocar conclusiones erróneas ([Higgins 2006](#)), un metanálisis reciente de 276 ensayos controlados aleatorios halló que el doble cegamiento y la ocultación de la asignación, dos medidas de la calidad que se utilizan con frecuencia en los metanálisis, no se asociaron con los efectos del tratamiento ([Balk 2002](#)). Los autores están de acuerdo con el comentario de [Shapiro 1997](#) que la "calidad se evalúa mejor cualitativamente... el autor debe proporcionar los motivos para juzgar la calidad de cualquier estudio dado como buena o mala en un lenguaje transparente y de fácil comprensión. Entonces, el lector debe decidir si está de acuerdo o no". Después de este razonamiento, se tomó la decisión de describir los defectos y las fortalezas de los ensayos explícitamente en la sección "Calidad metodológica de los estudios incluidos".

Se ingresaron datos de la tasa de mortalidad del estudio identificado en el programa informático Cochrane RevMan (versión 4.2), se estimó el riesgo relativo (RR) y se presentaron los resultados con intervalos de confianza (IC) del 95%. Dado que la celda de la tabla 2.2 estaba vacía en una comparación y el algoritmo RevMan es inapropiado para analizar esa tabla, se utilizó el programa informático [StatXact 2008](#) (versión 7) para estimar el IC exacto del 95% para el odds ratio (OR) como una aproximación del RR ([Rothman 1998](#)). También se estimó el valor exacto de p de la prueba de Fisher para las comparaciones. En esta revisión, se utilizaron los valores de p de dos colas.

Se evaluó la heterogeneidad con la estadística de I^2 ([Higgins 2003](#)). Este valor examina el porcentaje de la variación total entre los estudios que se debe a la heterogeneidad y no al azar. Un valor de I^2 superior a aproximadamente el 70% indica un nivel alto de heterogeneidad.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda en el registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (The Cochrane Library 2007, Número 4) recuperó una publicación; la búsqueda en Ovid MEDLINE (1950 hasta la 1ª semana de enero de

2008) recuperó 15 publicaciones; la búsqueda en EMBASE (1980 a 2008 semana 3) recuperó 35 publicaciones; y, mediante el término de búsqueda "tétanos", se recuperaron seis publicaciones del Registro Especializado del Grupo Cochrane de Heridas (Cochrane Wounds Group) (22/1/2008) y 40 publicaciones del Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas (Cochrane Infectious Diseases Group) (4/6/2007). También se realizaron búsquedas en la revisión realizada por [Briggs 1984](#) y en los libros de [Stone 1972](#) y de [Levy 2002](#), que enumeran ampliamente la bibliografía anterior relacionada con la vitamina C y las infecciones.

De estas búsquedas se halló un ensayo controlado elegible que aportó datos relevantes sobre la vitamina C en el tratamiento de los pacientes con tétanos ([Jahan 1984](#)), no se hallaron ensayos que informaran sobre la prevención del tétanos con la vitamina C. Las características principales del ensayo de [Jahan 1984](#) se resumen brevemente en la tabla "Características de los estudios incluidos", pero se describen detalladamente en la siguiente sección porque los defectos y las fortalezas son fundamentales cuando se considera la validez de sus conclusiones. El ensayo de [Jahan 1984](#) se realizó en Bangladesh a comienzos de los años ochenta. Un total de 117 pacientes con tétanos fueron ingresados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas en Dhaka y se dividieron en dos grupos etarios durante el reclutamiento. Hubo 62 niños en el grupo etario de 1 a 12 años y 55 niños y adultos en el grupo etario de entre 13 y 30 años.

CALIDAD METODOLÓGICA

[Jahan 1984](#) no describió el método de asignación, pero el brazo con la vitamina C y el brazo control presentaron el mismo tamaño: 31 versus 31 en la banda de edad más joven y 27 (vitamina C) versus 28 (control) en la banda de los participantes mayores. No fue posible evaluar la ocultación de la asignación a partir del informe. Los pacientes asignados a la vitamina C recibieron 1 g/día por vía intravenosa "además del tratamiento antitetánico convencional que incluyó el suero antitetánico, sedantes, antibióticos y miorelajantes, etc.". (p 25). Los participantes asignados al brazo de control recibieron el tratamiento antitetánico convencional, pero no se menciona la administración del placebo. No se presentan datos iniciales, excepto por los rangos de edad, para los dos brazos del ensayo. No hay ninguna descripción de cómo se diagnosticó el tétanos. Los autores presentan los resultados para 117 pacientes en una tabla que sugiere que se incluyeron todos los pacientes reclutados en el análisis. Los investigadores no declararon la duración de la intervención o del seguimiento, pero se afirmó que los "pacientes murieron por el tétanos incluso tres a cuatro semanas después del ingreso" (p 27).

El ensayo de [Jahan 1984](#) tuvo dos grupos etarios con brazos de tratamiento y brazos control de tamaño similar y la administración de la vitamina C fue la única diferencia sistemática entre esos brazos. Sin embargo, la descripción metodológica en el informe de [Jahan 1984](#) es mínima. La función de las limitaciones metodológicas en la interpretación de los resultados del estudio se considera en la sección "Discusiones".

Se pudo contactar con el primer autor del ensayo [Jahan 1984](#), el profesor Khursheed Jahan. Como respuesta a la consulta acerca de los métodos del ensayo de 1984, se recibió esta respuesta: "Se seleccionaron dos salas lado a lado. Los pacientes de una sala estuvieron bajo tratamiento con vitamina C además de los tratamientos convencionales. En la otra sala, los pacientes se reclutaron como un grupo control y sólo obtuvieron el tratamiento convencional (sin vitamina C). Se intentó relacionar los grupos etarios y el número de pacientes en la medida de lo posible. Porque se debían considerar a los pacientes hospitalizados y no se utilizó un placebo. No fue posible ocultar las asignaciones de los médicos en ese estadio. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta el momento del alta hospitalaria como personas aptas o fallecidas. El diagnóstico de la enfermedad fue realizado por un médico especializado en enfermedades infecciosas" (K Jahan, 9 de julio de 2007; carta personal).

RESULTADOS

Prevención del tétanos

No se identificaron ensayos que describieron los efectos de la vitamina C como prevención del tétanos.

Tratamiento del tétanos

Se identificó un ensayo controlado que examinó los efectos de 1g/día de vitamina C administrada por vía intravenosa en pacientes con tétanos ([Jahan 1984](#)). El ensayo presentó una calidad metodológica deficiente, (ninguna asignación al azar; sin placebo). Durante el reclutamiento, los participantes se estratificaron en dos grupos etarios y los resultados se presentaron según el grupo etario (Análisis 01).

Edad de 1 a 12 años: la vitamina C redujo significativamente la tasa de mortalidad (0/31; 0% de mortalidad) en comparación con el control (23/31; 74% de mortalidad). El riesgo relativo (RR) de muerte (vitamina C relativa al control) fue de 0,02 (IC del 95%: 0,00 a 0,34).

Edad de 13 a 30 años: la vitamina C redujo significativamente la tasa de mortalidad (10/27; 37% de mortalidad) en comparación con el control (19/28; 68% de mortalidad). El RR de muerte fue de 0,55 (IC del 95%: 0,31 a 0,95).

Se estimaron los valores del RR y del IC anteriores con el uso del programa de RevMan. Sin embargo, no hubo muertes en los pacientes más jóvenes con tétanos que recibieron vitamina C y en ese caso RevMan agrega 0,5 a cada celda de la tabla 2.2 ([RevMan 2004](#)), que produce una estimación y un valor de p erróneos. Por lo tanto, se utilizó el programa de StatXact para estimar el IC exacto del odds ratio (OR) para los pacientes jóvenes: el OR de muerte fue de 0,00 (IC del 95%: 0,00 a 0,06). La prueba exacta de Fisher, que es válida para las tablas con una celda vacía, da $p = 3,10^{-10}$ para la comparación del brazo con vitamina C y el brazo control de los pacientes jóvenes, mientras que el RevMan da $p = 0,006$. Para los pacientes mayores con tétanos, el algoritmo de RevMan y la prueba exacta de Fisher producen el mismo valor de P, según se espera porque hay un número razonable de muertes en ambos brazos del estudio.

Se hallaron pruebas sólidas de la heterogeneidad en el efecto de la vitamina C entre pacientes jóvenes y mayores. El RevMan produce el valor de I^2 del 90% e indica un nivel alto de heterogeneidad. La vitamina C presentó un mayor efecto en los participantes más jóvenes. Los autores del ensayo de [Jahan 1984](#) presentaron los resultados de los grupos etarios por separado y no combinaron los resultados. No se agruparon los estratos de edad debido a este alto nivel de heterogeneidad.

El análisis de sensibilidad basado en el rechazo de los ensayos con una calidad metodológica inferior no fue posible porque se identificó sólo un ensayo.

DISCUSIÓN

Calidad de las pruebas

Se identificó un ensayo que examinó el efecto terapéutico de la vitamina C sobre la mortalidad de los pacientes con infección por tétanos ([Jahan 1984](#)). Este ensayo informó un beneficio sumamente significativo asociado con la vitamina C por vía intravenosa en la tasa de mortalidad de los pacientes con tétanos. Los métodos utilizados en el ensayo de [Jahan 1984](#) fueron, sin embargo, insatisfactorios y superficialmente descritos. En esta revisión, se consideró si los sesgos potenciales pudieron explicar las diferencias informadas en la tasa de mortalidad entre el brazo de la vitamina C y el brazo control.

El sesgo de selección funciona cuando hay diferencias sistemáticas entre los grupos de comparación al inicio. La asignación al azar adecuada con la ocultación de la asignación protege de dicho sesgo. No se presentaron datos en [Jahan 1984](#) para permitir considerar si el proceso de asignación provocó la asignación equilibrada entre los grupos de tratamiento para los factores pronósticos. No se asignó al azar este ensayo y hay un riesgo de sesgo de selección (la sala a la que se asignó un paciente determinó si recibía la vitamina C). Sin embargo, es sumamente improbable que las diferencias potenciales al inicio provoquen esa gran diferencia en la mortalidad entre los brazos del estudio según se informó para los pacientes más jóvenes del ensayo de [Jahan 1984](#).

El sesgo de realización funciona cuando hay diferencias sistemáticas en la atención prestada aparte de la intervención evaluada. [Jahan 1984](#) declaró que tanto el brazo con vitamina C como el brazo control recibieron el "tratamiento antitetánico convencional que incluyó suero antitetánico, sedantes, antibióticos y miorrelajante, etc.", entonces la administración de la vitamina C fue la única diferencia sistemática entre los brazos del ensayo. Sin embargo, [Jahan 1984](#) proporcionó un tratamiento a los pacientes del grupo con vitamina C y a los pacientes del grupo control en diferentes sala y este hecho es insatisfactorio porque los aspectos del tratamiento podían ser algo diferentes entre las dos salas. No se utilizó un placebo en el ensayo de [Jahan 1984](#), pero un metanálisis reciente halló que, en los estudios que examinaron diversos temas, los brazos con placebo no fueron diferentes de los brazos sin ningún tratamiento cuando el resultado fue binario, p.ej. la mortalidad ([Hrobjartsson 2005](#)). Por lo tanto, es posible que los prestadores de atención supieran en qué brazo se había reclutado a los pacientes, pero es sumamente improbable que ese conocimiento hubiese alterado el tratamiento a tal grado que pudiera explicar la diferencia en la mortalidad entre los brazos del estudio, según se informó para los pacientes más jóvenes del ensayo de [Jahan 1984](#).

El sesgo de deserción actúa cuando hay un gran número de participantes que se retiran del estudio o cuando las tasas de retiro son diferentes entre los brazos de tratamiento. El sesgo de deserción no parece probable en el ensayo de [Jahan 1984](#), ya que aparentemente se realizó el seguimiento y el análisis de todos los pacientes asignados. Además, en una carta personal, Jahan describió que se realizó el seguimiento de todos los pacientes "hasta que recibieron el alta hospitalaria como personas aptas o murieron".

El sesgo de detección actúa cuando hay diferencias sistemáticas de las medidas de resultados en la forma en

que se evaluaron las medidas de resultados entre los grupos de tratamiento y es más probable que ocurra cuando no hay una evaluación cegada de la medida de resultado y cuando el resultado es subjetivo. Parece poco probable, sin embargo, que el sesgo de detección actúe en el ensayo de [Jahan 1984](#), ya que el resultado fue la mortalidad, que no es una medida de resultado subjetiva. Hay una posibilidad mínima de sesgo en la detección de la mortalidad en un hospital. [Jahan 1984](#) no declaró una definición explícita del caso para el tétanos. Aunque ésta es una deficiencia en el informe, no parece razonable suponer que el tétanos se diagnosticó indebidamente en un hospital de enfermedades infecciosas en un país que presentó una elevada incidencia de esta enfermedad (actualmente la incidencia es inferior). Además, Jahan describió en una carta personal que el diagnóstico fue realizado por un "médico especializado en enfermedades infecciosas".

En consecuencia, aunque los métodos del ensayo de [Jahan 1984](#) se describen mal y el ensayo se realizó con deficiencia, los sesgos mencionados anteriormente no pueden explicar los hallazgos informados. Parece que no existe una base para suponer que hay sesgo de deserción o sesgo de detección en el ensayo. Posiblemente, hubo sesgo de selección y sesgo de realización hasta cierto punto, pero no pueden explicar la diferencia informada en los participantes más jóvenes. [Glasziou 2007](#) observó que los cocientes de proporción superiores a diez presentan una alta probabilidad de reflejar los efectos reales del tratamiento, aunque los factores de confusión pueden influir en el tamaño del efecto observado. En los pacientes más jóvenes de [Jahan 1984](#), todo el intervalo de confianza y no sólo la estimación puntual es superior al cociente 10. En pacientes mayores de [Jahan 1984](#), el intervalo de confianza del efecto de la vitamina C está cerca del nivel del grupo control y, por lo tanto, los resultados no son consistentes con la posibilidad de sesgo de selección y de sesgo de realización. No obstante, los hallazgos en los pacientes mayores son compatibles con los hallazgos en los pacientes más jóvenes.

Finalmente, la existencia de un único estudio positivo podría explicarse por el sesgo de publicación, en el que los investigadores tienden a informar los estudios con resultados "positivos" y no los estudios que presentan resultados "negativos". Con este razonamiento, es posible que el ensayo de [Jahan 1984](#) se publicara sólo porque la vitamina C pareció significativamente beneficiosa, pero simplemente como un artefacto estadístico, mientras que varios ensayos pueden permanecer no publicados debido a sus resultados negativos. El sesgo de publicación puede explicar los hallazgos que están cerca de la significación estadística, pero es una explicación improbable para el caso de los hallazgos con alta relevancia estadística como los hallazgos de los pacientes más jóvenes del ensayo de [Jahan 1984](#). Además, parece incomprensible que el sesgo de publicación genere una diferencia sumamente significativa entre los grupos etarios del estudio de [Jahan 1984](#). Por lo tanto, no se consideró que el sesgo de publicación sea relevante en este caso.

Aplicabilidad de las pruebas

El ensayo de [Jahan 1984](#) es metodológicamente insatisfactorio y se requiere mucha cautela en la interpretación de los resultados también porque no hay otros ensayos que aporten el apoyo independiente a los hallazgos.

En el ensayo de [Jahan 1984](#), la vitamina C se utilizó además de los tratamientos que todavía se emplean para tratar a los pacientes con tétanos. En este sentido, el ensayo no es obsoleto.

Cuando se considera la extrapolación de los hallazgos de los ensayos de la vitamina C, un tema de especial importancia es el nivel de ingesta dietética de la vitamina C. Un resultado diferente entre el brazo con vitamina C y el brazo control puede ser el resultado de una ingesta dietética muy baja en el brazo control ("deficiencia marginal de vitamina C") o de la administración de altas dosis de suplementos en el brazo con vitamina C. En el primer caso, una dosis pequeña de suplemento puede producir un efecto similar, mientras que en el segundo caso la dosis alta es esencial. Como niveles de referencia: el escorbuto puede ser causado por ingestas de vitamina C menores de 10 mg/día mientras que la ingesta de vitamina C media, por ejemplo, en los EE.UU. es de aproximadamente 100 mg/día ([IOM 2000](#)).

Si la base biológica para los resultados de [Jahan 1984](#) fue el tratamiento de deficiencia marginal, esto no proporcionaría una explicación para la heterogeneidad significativa entre los grupos etarios, ya que la dosis es tan alta que curaría la deficiencia marginal en ambos grupos etarios. Por lo tanto, es posible que la dosis alta, 1 g/día, fuese esencial para los resultados. Además, el beneficio de la vitamina C fue significativamente mayor para los pacientes más jóvenes (1 a 12 años), que en promedio pesan menos que los pacientes mayores (13 a 30 años). Por lo tanto, la heterogeneidad podría producirse como resultado de la dependencia de la dosis porque la dosis por peso es mayor en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, hay muchas otras diferencias entre los pacientes más jóvenes y los mayores y algunas de ellas también podrían explicar la heterogeneidad. Por lo tanto, la dependencia de la dosis debe considerarse sólo uno de los motivos posibles para el nivel alto de heterogeneidad entre los grupos etarios.

En el ensayo de [Jahan 1984](#), la vitamina C fue administrada por vía intravenosa y este hecho aumenta el nivel de plasma de manera significativa más que la administración oral ([Padayatty 2004](#)). Por lo tanto, la misma dosis de vitamina C como comprimidos podría no presentar efectos similares.

Seguridad de la vitamina C

En el ensayo de [Jahan 1984](#), no se mencionaron efectos adversos relacionados con la administración intravenosa de 1 g/día de la vitamina C.

Hay pruebas que indican que la vitamina C en dosis altas es generalmente segura cuando se administra por vía intravenosa. Un estudio pareado de casos y controles de pacientes con cáncer halló que 10 g/día de vitamina C por infusión intravenosa y por vía oral posteriormente se asoció con un tiempo de supervivencia más larga que indica la ausencia de los efectos perjudiciales frecuentes ([Cameron 1976](#)). También se informó la administración de dosis intravenosas altas de vitamina C, hasta 65 g dos veces por semana durante diez meses para los pacientes con cáncer ([Padayatty 2006](#)). Un informe de casos describió el uso de dosis intravenosas de vitamina C en niveles de hasta 28 g/día para un niño de seis años con tétanos ([Klenner 1954](#)). Hay pocos informes de daños graves causados por la administración de vitamina C en dosis altas. Además, la muerte de un hombre afroestadounidense de 68 años no se atribuyó a la inyección intravenosa de 80 g de vitamina C en dos días consecutivos per se, sino que se atribuyó a su deficiencia coincidente de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ([Campbell 1975](#)). En consecuencia, aparentemente no existen inquietudes acerca de la seguridad del nivel de dosificación intravenosa, 1 g/día, utilizado en [Jahan 1984](#).

[Cathcart 1981](#) declaró que los pacientes con infecciones graves pueden recibir más de 30 g/día de vitamina C por vía oral sin presentar diarrea mientras que las personas sanas pueden ingerir sólo de 4 a 10 g/día. Esta diferencia en las dosis tolerables puede ser causada por los cambios en el metabolismo de la vitamina C debido a infecciones graves ([Chakrabarti 1955](#); [Hemilä 2006](#) pp 6-7). Por lo tanto, es posible que el rango de dosis seguras se extienda a niveles más altos en personas que presentan infecciones graves comparadas con personas sanas. No obstante, en un estudio farmacocinético, no se informaron efectos adversos con la administración de hasta 100 g de vitamina C por vía intravenosa a personas sanas ([Padayatty 2004](#)).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

Un ensayo único de calidad deficiente y mal informado halló que 1 g/día de vitamina C por vía intravenosa redujo significativamente las tasas de mortalidad en pacientes con tétanos. Sin embargo, la calidad de este ensayo significa que el uso sistemático de vitamina C no puede recomendarse sobre esta base sola. No hubo evaluaciones de la vitamina C para la prevención del tétanos.

Implicaciones para la investigación

Ensayos de tratamiento: Se necesita más investigación sobre el efecto de la vitamina C en la mortalidad de pacientes con infección por tétanos. La vitamina C debe estudiarse como un complemento del tratamiento convencional.

Ensayos de prevención: Debido a la vacunación, el tétanos casi no existe en niños y en personas de mediana edad en los países desarrollados. Aunque la vacunación debe ser una prioridad en países en vías de desarrollo, los efectos profilácticos de la administración de suplementos de la vitamina C podrían investigarse en las poblaciones con una elevada incidencia del tétanos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a Sally Bell-Syer, Duncan Chambers, Nicky Cullum, Ruth Foxlee, Andrew Jull, Andrea Nelson, Louise Thwaites, Gill Worthy y Any Zelmer por sus observaciones sobre la mejoría del proyecto de la revisión y a Margaret Carver por la revisión de las copias.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Harri Hemilä ofreció una charla sobre la vitamina C y las infecciones respiratorias en una reunión con autoridades reguladoras de fármacos argentinas en marzo de 2004; Roche financió el viaje y la estadía. No hay relaciones económicas permanentes o más nuevas u otras relaciones que podrían interpretarse como intereses encontrados. No existen conflictos de intereses para Teija Koivula.

NOTAS

Los enlaces a los artículos completos citados en esta revisión están disponibles en:
www.ltdk.helsinki.fi/users/hemila/CT/.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Jahan 1984
Methods	Non randomized, allocation method not described. Vitamin C and control participants treated in separate wards. No blinding.
Participants	117 tetanus patients admitted to the Infectious Disease Hospital, Dhaka, Bangladesh. Age group 1 to 12 years: 31 vitamin C, 31 control. Age group 13 to 30 years: 27 vitamin C, 28 control.
Interventions	Vitamin C intravenously 1 g/day.
Outcomes	Mortality; case fatality rate
Notes	Poorly described trial (see text). Additional information was received from the first author.
Allocation concealment	C - Inadequate

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Jahan 1984{ Solo datos publicados}

*Jahan K, Ahmad K, Ali MA. Effect of ascorbic acid in the treatment of tetanus. Bangladesh Medical Research Council Bulletin 1984; 10: 24-8.

Referencias adicionales

Balk 2002

Balk EM, Bonis PAL, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JPA, Wang C, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. JAMA 2002; 287: 2973-82.

Bleck 2005

Bleck TP. Clostridium tetani (tetanus). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editor(s). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2817-22.

Briggs 1984

Briggs M. Vitamin C and infectious disease: a review of the literature and the results of a randomized, double-blind, prospective study over 8 years. In: Briggs MH, editor(s). Recent vitamin research. Boca Raton, FL: CRC Press, 1984: 39-82.

Büller Souto 1939

Büller Souto A, Lima C. Action de la vitamine C sur la toxine du Bacillus perfringens. Memorias do Instituto Butantan 1939; 12: 265-95 [in Portuguese]; 297-311 [in French; same data].

Cameron 1976

Cameron E, Pauing L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1976; 73: 3685-9.

Campbell 1975

Campbell GD, Steinberg MH, Bower JD. Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. Annals of Internal Medicine 1975; 82: 810.

Cathcart 1981

Cathcart RF. Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. Medical Hypotheses 1981; 7: 1359-76.

CDC 2008

CDC (National Center for Infectious Diseases). Tetanus. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf> (accessed 2 January 2008). .

Chakrabarti 1955

Chakrabarti B, Banerjee S. Dehydroascorbic acid level in blood of patients suffering from various infectious diseases. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1955;88:581-3.

Cook 2001

Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87:477-87.

Demicheli 2005

Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2005. 10.1002/14651858.CD002959.pub2.

Dey 1966

Dey PK. Efficacy of vitamin C in counteracting tetanus toxin toxicity. *Naturwissenschaften* 1966;53:310.

Diliberto 1991

Diliberto EJ Jr, Daniels AJ, Viveros OH. Multicompartmental secretion of ascorbate and its dual role in dopamine beta-hydroxylation. *American Journal of Clinical Nutrition* 1991;54(Suppl 6):1163S-72S.

Douglas 2007

Douglas RM, Hemilä H, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2007. 10.1002/14651858.CD000980.pub3.

Farrar 2000

Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2000;69:292-301.

Gergen 1995

Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to tetanus in the United States. *New England Journal of Medicine* 1995;332:761-6.

Glasziou 2007

Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.

Greenland 1994

Greenland S. Quality scores are useless and potentially misleading. *American Journal of Epidemiology* 1994;140:300-1.

Hathcock 2005

Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H, Traber MG. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;81:736-45.

Hemilä 1999

Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3:756-61.

Hemilä 2006

Hemilä H. Do vitamins C and E affect respiratory infections? [Dissertation]. Helsinki, Finland: University of Helsinki, .

Hemilä 2007

Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 2007. 10.1002/14651858.CD005532.pub2.

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003;327:557-60.

Higgins 2006

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 [updated September 2006]; Section 6.11. www.cochrane.org/resources/handbook/. (accessed 2 January 2008).

Hrobjartsson 2001

Hrobjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment [correction in 2001;345:304; comments in 2001;344:1630-2 and 2001;345:1276-9]. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1594-602.

Hrobjartsson 2005

Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2004. 10.1002/14651858.CD003974.pub2.

IOM 2000

IOM (Institute of Medicine). Vitamin C. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington DC: National Academy Press, 2000:95-185.

Klenner 1954

Klenner FR. Recent discoveries in the treatment of lockjaw with vitamin C and tolserol. *Tri-State Medical Journal* 1954;2(July):7-11.

Levine 1985

Levine M, Morita K. Ascorbic acid in endocrine systems. *Vitamins and Hormones* 1985;42:1-64.

Levine 1996

Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of the America* 1996;93:3704-9.

Levy 2002

Levy TE. Vitamin C, infectious diseases, and toxins: Curing the incurable. Xlibris, 2002.

Padayatty 2004

Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine* 2004;140:533-7.

Padayatty 2006

Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937-42.

Patak 2004

Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocrine Research* 2004;30:871-5.

RevMan 2004

RevMan. Statistical methods used in RevMan analyses. The RevMan User Guide, version 4.2. *Cochrane Library*, 2004:82-3 (Appendix I). <http://www.cc-ims.net/download/revman/Documentation/User%20guide.pdf> (accessed 2 January 2008).

Rhee 2005

Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ. Tetanus and trauma: a review and recommendations. *Journal of Trauma* 2005;58:1082-8.

Rice 2000

Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends in Neurological Sciences* 2000;23:209-16.

Rivers 1987

Rivers JM. Safety of high-level vitamin C ingestion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;498:445-54.

Rothman 1998

Rothman KJ, Greenland S. Small sample statistics for pure count data. *Modern Epidemiology*. 2nd Edition. London: Lippincott, Williams, Wilkins, 1998:250-2.

Shapiro 1997

Shapiro S. Is meta-analysis a valid approach to the evaluation of small effects in observational studies?. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50:223-9.

StatXact 2008

Cytel Inc. <http://www.cytel.com/Products/StatXact/>. StatXact. 7. Cambridge, MA: Cytel Inc. <http://www.cytel.com/Products/StatXact/>, (Accessed 2 January 2008). .

Stone 1972

Stone I. The healing factor: vitamin C against disease. New York, NY: Grosset & Dunlap, 1972.

Thwaites 2003

Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus: the challenge continues in the face of neglect and lack of research. BMJ 2003;326:117-8.

Thwaites 2006

Thwaites CL, Yen LM, Cordon SM, Binh NT, Nga N, White NJ, et al. Urinary catecholamine excretion in tetanus. Anaesthesia 2006;61:355-9.

Vandelaer 2003

Vandelaer J, Birmingham M, Gasse F, Kurian M, Shaw C, Garnier S. Tetanus in developing countries: an update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. Vaccine 2003;21:3442-5.

WHO 1999

WHO (World Health Organization). Recent outbreaks of scurvy. Scurvy and its prevention and control in major emergencies [WHO/NHD/99.11]. WHO, 1999:2-4; Table 2. <http://www.helid.desastres.net/gsd12/tmp/export/who/s2901e.pdf> (accessed 2 January 2008).

WHO 2000

WHO (World Health Organization). Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005. 2000: Annex C: p. 27. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www692.pdf> (accessed 2 January 2008). .

WHO 2008

WHO (World Health Organization). Tetanus. <http://www.who.int/topics/tetanus/en/> (accessed 2 January 2008). .

* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

GRÁFICOS

Para visualizar un gráfico o una tabla, haga clic en la medida de resultado que aparece en la tabla de abajo.

Para visualizar los gráficos mediante el Metaview, haga clic en "Visualizar Metaview" en el encabezado del gráfico.

01 Mortality

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Case fatality rate of tetanus patients			Relative Risk (Fixed) 95% CI	Subtotals only

CARÁTULA

Titulo

Vitamina C para la prevención y el tratamiento del tétanos

Autor(es)

Hemilä H, Koivula TT

Contribución de los autores

HH redactó el borrador del protocolo y TK formuló observaciones sobre el borrador. HH realizó las búsquedas en la literatura. Ambos autores

evaluaron los resultados de la búsqueda para identificar artículos y datos extraídos potencialmente relevantes de los artículos seleccionados. HH realizó el análisis estadístico y redactó el borrador de la revisión. TK formuló observaciones sobre el borrador.

Número de protocolo publicado inicialmente	2007/3
Número de revisión publicada inicialmente	2008/2
Fecha de la modificación más reciente	22 enero 2008
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	15 enero 2008
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	07 enero 2008
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Harri Hemilä Docent, Associate Professor Department of Public Health, POB 41 University of Helsinki Mannerheimintie 172 Helsinki FIN-00014 FINLAND tel: +358 9 191 27573 harri.hemila@helsinki.fi fax: +358 9 191 27570
Número de la Cochrane Library	CD006665
Grupo editorial	Cochrane Wounds Group
Código del grupo editorial	HM-WOUNDS

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- No sources of support supplied

Recursos internos

- No sources of support supplied

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.